

Beitrag zur Kenntniss des Thevetins

Teildruck der
INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde vorgelegt der
philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

HANS HELFENBERGER

aus Pratteln (Baselland)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.

1949

Beitrag zur Kenntniss des Thevetins

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde vorgelegt der
philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

HANS HELFENBERGER

aus Pratteln (Baselland)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.

1949

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen
Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *T. Reichstein*
und Dr. *H. Erlenmeyer*.

Basel, den 7. Dezember 1948.

Prof. Dr. *M. Geiger-Huber*
Dekan.

Herrn *Hans Helfenberger* wurde von der philosophisch-natur-
wissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 7. Dez.
1948 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 7. Dez. 1948 geneh-
migten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhalt-
liche Arbeit mit dem Titel:

Beitrag zur Kenntnis des Thevetins

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharmazeutischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544301_0188

Thevetin.

Aus den Samen des gelben Oleanders *Thevetia neriifolia* Juss. (Apocynaceae) isolierten erstmals *Chen* und *Chen*¹⁾ das relativ schwach herzwirksame²⁾ Glykosid Thevetin³⁾ in reiner Form. Derselbe Stoff wurde auch aus *Thevetia yecottli*⁴⁾ erhalten. Chemisch wurde Thevetin von *Elderfield*⁵⁾ und besonders von *Tschesche*⁶⁾ untersucht, der seinen Bau weitgehend sicher stellte. Nach *Tschesche* besitzt Thevetin die Bruttoformel $C_{42}H_{66}O_{18}$ und stellt ein Triglykosid dar. Acetolyse gab α -Octaacetyl-gentiobiose, womit das Vorhandensein und die Verknüpfungsart von zwei D-Glucoseresten bewiesen waren. Der dritte Zucker, ein Methylpentose-methyläther, wurde nicht isoliert; *Tschesche* vermutete, dass Digitalose vorliegen könnte. Die totale saure Hydrolyse des Thevetins benötigte, wie in ähnlichen Fällen, so energische Bedingungen, dass das Aglykon nur in anhydrierter Form erhalten werden konnte. Aus dem Gemisch konnte über die Digitoninverbindung ein kryst. Anhydro-thevetigenin $C_{23}H_{32}O_3$ isoliert werden, das bei der Dehydrierung mit CrO_3 β -Anhydrodigitoxigenon⁷⁾ lieferte. *Tschesche* vermutete, dass Thevetigenin sich vom Digitoxigenin lediglich durch Raumisomerie an C-3 unterscheidet. Eine Identität dieser zwei Aglykone hielt er für unwahrscheinlich, da Thevetin an der Katze viel schwächer toxisch ist als Digitoxin, und weil Digitoxigenin keine schwer lösliche Digitoninverbindung lieferte, während Anhydro-thevetigenin von Digitonin gefällt wurde. Nun hat sich inzwischen gezeigt⁸⁾, dass Digitoxigenin ein 3β -Oxy-steroid ist. Falls die Schlussfolgerungen von *Tschesche* richtig sind,

1) K. K. Chen, A. Ling Chen, J. Biol. Chem. **105**, 231 (1934). Frühere Literatur daselbst.

2) K. K. Chen, A. Ling Chen, J. Pharmacol. **51**, 23 (1934), vgl. auch J. Am. Pharmac. Assoc. **25**, 579 (1936).

3) Der Name stammt von *de Vry*; vgl. Ch. Blas, Bl. Acad. royale medec. Belg. [3] **2**, 745 (1868); weitere ältere Literatur siehe C. Wehmer, Die Pflanzenstoffe, 2. Aufl., II, 988 (Jena 1931).

4) K. K. Chen, A. Ling Chen, Amer. J. Physiol. **123**, 36 (1938); vgl. A. Boriani, L. Busacchi, Arch. Farmacol. sper. **65**, 201 (1938), Chem. Abst. **32**, 7127 (1938).

5) R. C. Elderfield, J. Biol. Chem. **115**, 247 (1936).

6) R. Tschesche, B. **69**, 2368 (1936).

7) H. Kiliani, B. **53**, 240 (1920); S. Smith, Soc. **1935**, 1050.

8) F. Hunziker, T. Reichstein, Helv. **28**, 1472 (1945).

sollte Thevetigenin ein 3α -Oxy-derivat sein, und solche werden von Digitonin im allgemeinen nicht gefällt. Ausserdem hat *Tschesche* sein aus Anhydro-thevetigenin bereitetes Anhydro-digitoxigenon nur durch Mischprobe identifiziert und das Anhydro-thevetigenin selbst offenbar gar nicht mit den zwei bekannten Anhydrodigitoxigeninen¹⁾ verglichen. Wie sich aus folgender Tabelle ergibt, zeigte sein Präparat recht ähnliche Eigenschaften wie α -Anhydro-digitoxigenin, lieferte mit CrO_3 aber offenbar das β -Keton. Das würde auch gegen eine Identität sprechen. Hingegen erhielt *Smith*²⁾ aus α -Anhydrodigitoxigenin mit CrO_3 neben dem Keton vom Smp. 203° noch ein weiteres Produkt vom Smp. 273° , das nicht weiter untersucht wurde. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Konfiguration des Thevetins noch nicht als ganz sicher angesehen werden kann.

Anhydro-thevetigenin F. $218-220^\circ$; $[\alpha]_D^{18} = +40,0^\circ$ (Chloroform)	$\xrightarrow{\text{CrO}_3}$	Anhydro-digitoxigenon (<i>Tschesche</i>) F. $265-270^\circ$
α -Anhydro-digitoxigenin F. 234° ; $[\alpha]_D^{20} = +39,0^\circ$ (Methanol)	$\xrightarrow{\text{CrO}_3}$	α -Anhydro-digitoxigenon F. 203°
β -Anhydro-digitoxigenin F. 202° ; $[\alpha]_D^{20} = -13,3^\circ$ (Methanol)	$\xrightarrow{\text{CrO}_3}$	β -Anhydro-digitoxigenon F. 281°

Da uns vor einiger Zeit durch die Firma *J. R. Geigy*, Basel, eine grössere Menge Thevetia-Nüsse brasilianischer Provenienz, sowie durch Herrn Dr. *Rangaswami* von der Andhra-Universität eine weitere Menge aus Indien zur Verfügung gestellt wurde³⁾, haben wir die Untersuchung der darin enthaltenen Glykoside aufgenommen. Inzwischen sind von *Frèrejacque*⁴⁾⁵⁾ kurze Mitteilungen über denselben Gegenstand erschienen, die uns veranlassen, schon jetzt über die ersten Ergebnisse zu berichten.

*Frèrejacque*⁴⁾ betont, dass aus den Früchten nach *Chen* nur etwa 0,5% Thevetin isoliert werden können. Nach einem Verfahren, das erst später bekanntgegeben werden soll⁶⁾, gelang es ihm, in etwa

1) *S. Smith*, Soc. **1935**, 1050. Die zwei Isomeren unterscheiden sich durch die Lage der Doppelbindung, die sich in 8,14- bzw. 14,15-Stellung befindet. Soweit wir übersehen können, ist die Zuordnung nicht ganz eindeutig. Wahrscheinlich kommt der β -Reihe die 14,15-Stellung zu.

2) *S. Smith*, loc. cit.

3) Wir möchten der genannten Firma sowie Herrn Dr. *S. Rangaswami* und der Andhra-Universität, Waltair, Süd-Indien, auch hier für diese freundliche Gabe bestens danken.

4) *M. Frèrejacque*, C. r. **221**, 645 (1945).

5) *M. Frèrejacque*, C. r. **226**, 835 (1948).

6) Wir vermuten, dass es sich um die enzymatische Spaltung mit den Samenfermenten selbst handelt.

3% Ausbeute 2 neue kryst. Glykoside, Neriifolin $C_{30}H_{46}O_8$ und Acetyl-neriifolin $C_{32}H_{48}O_9$ ¹⁾ zu isolieren. Letzteres liess sich zu Neriifolin verseifen und beide gaben dasselbe Diacetyl-neriifolin $C_{34}H_{50}O_{10}$. Saure Hydrolyse gab ein amorphes „Genin“ sowie einen krystallisierbaren Zucker, einen Methylpentose-methyläther, der sich mit keinem bekannten Zucker als identisch erwies und Thevetose genannt wurde. In einer jüngst erschienenen Notiz²⁾ wird die Trennung der 2 Glykoside genauer beschrieben und gezeigt, dass Neriifolin den glucosefreien Anteil des Thevetins darstellt, da es aus letzterem durch Einwirkung der Verdauungsfermente der Schnecke³⁾ erhältlich war. Thevetose konnte von *Frèrejacque* und *Hasenfratz*⁴⁾ auch durch Hydrolyse von Tanghinin und anderen Glykosiden aus *Tanghinia venenifera* Poir erhalten werden, und die Autoren machten es sehr wahrscheinlich, dass es sich um L-Glucomethylose-3-methyläther handelt. *Frèrejacque*²⁾ fand auch, dass Thevetin sich aus butanolischer Lösung mit Wasser ausschütteln lässt, wodurch die Ausbeute an Krystallen wesentlich gesteigert werden konnte. Er sprach ferner die Vermutung aus, dass die Samen ausser Thevetin noch ein Thevetinmonoacetat enthalten, das sich bisher nicht rein isolieren liess.

Zur Isolierung des Thevetins haben wir die den Nüssen entnommenen Kerne zunächst grob geraspelt und durch Perkolation mit Äther entfettet. Das hierauf fein gepulverte Material wurde erschöpfend mit Methanol extrahiert. Es zeigte sich, dass der in wenig Wasser gelöste Extrakt mit Bleiessig nur eine geringe Fällung gab, sodass von einer Reinigung mit Bleihydroxyd abgesehen werden konnte. Als sehr nützlich erwies sich jedoch die Tatsache, dass der konz. wässerigen Lösung, soweit feststellbar, die gesamten Glykoside durch mehrmaliges Ausschütteln mit Chloroform-Alkohol (2:1) entzogen werden konnten. Nach weiterer Vorreinigung mit Äther, Chloroform und Chloroform-Alkohol (9:1) liess sich das Thevetin aus Wasser in einer Ausbeute von 3,6% (auf frische Kerne berechnet) leicht krystallisieren. Aus den verbleibenden Mutterlaugen konnten durch mehrtägiges Stehen mit wässriger $KHCO_3$ -Lösung nochmals ca. 0,9% kryst. Thevetin gewonnen werden⁵⁾. Dies spricht sehr für die Annahme von *Frèrejacque*, dass die Samen neben Thevetin ein bisher nicht rein erhaltenes Thevetin-acetat enthalten.

¹⁾ In einer soeben erschienenen Notiz zeigt *M. Frèrejacque* C. r. **226**, 835 (1948), dass dieses Monoacetyl-neriifolin mit dem schon länger bekannten Cerberin⁶⁾ identisch ist.

²⁾ *M. Frèrejacque*, C. r. **225**, 695 (1947).

³⁾ Die Species ist nicht angegeben, es handelt sich wahrscheinlich um die gewöhnliche Weinbergschnecke, *Helix pomatia*.

⁴⁾ *M. Frèrejacque*, *V. Hasenfratz*, C. r. **222**, 815 (1946); **223**, 642 (1946).

⁵⁾ Die Ausbeuten aus brasilianischer und indischer Droge waren praktisch gleich.

⁶⁾ *P. C. Plugge*, Arch. Pharmaz. **231**, 10 (1893); *T. Matsubara*, Bl. chem. Soc. Japan **12**, 436 (1937); *K. K. Chen*, *F. A. Steldt*, J. Pharmacol. exper. Therap. **76**, 167 (1942).

Zur Charakterisierung des Thevetins wurden noch das Acetat und das Benzoat bereitet, beide Ester krystallisierten aber bisher nicht. Weiter haben wir das Thevetin der Einwirkung von Strophanthobiase¹⁾ unterworfen. Bei Verwendung von relativ wenig Ferment entstanden zwei kryst. Glykoside, deren Analysen auf die Formeln $C_{30}H_{46}O_8$ und $C_{36}H_{56}O_{13}$, H_2O passten; beide liessen sich durch kryst. Acetate charakterisieren. Die zwei Stoffe sind somit aus Thevetin durch Abspaltung von ein bzw. zwei Mol D-Glucose entstanden und dürften die Formeln II und IV besitzen. Die Eigenschaften von IV und seines Acetats V stimmen gut mit den Angaben *Frèrejacques* für Neriifolin überein, so dass wir glauben, berechtigt zu sein, diesen Namen dafür zu benützen²⁾.

Auch der aus Neriifolin nach den Angaben von *Frèrejacque*³⁾ bereitete kryst. Zucker stimmte in seinen Eigenschaften mit der von ihm beschriebenen Thevetose überein.

Glykosid II nennen wir Thevebiosid; durch nochmalige Einwirkung von Strophanthobiase liess es sich in Neriifolin und D-Glucose spalten. Es war von Interesse, die biologische Wirksamkeit dieser zwei Glykoside mit derjenigen von Thevetin zu vergleichen. Herr Dr. K. K. Chen hatte die Freundlichkeit, sie an der Katze zu prüfen und uns die Ergebnisse zur Verfügung zu stellen⁴⁾.

Substanz	Katze, geometrisches Mittel der letalen Dosis in mg/kg
Thevetin (I) . . .	0,889 $\pm$ 0,0316 ⁵⁾
Thevebiosid (II) .	1,004 $\pm$ 0,1114
Neriifolin (IV) . .	0,1961 $\pm$ 0,0102

Danach ist II etwa gleich stark wirksam wie I⁶⁾, während IV etwa 5mal wirksamer ist. Es ist bekannt, dass Monoglykoside des Digitalis- und Strophanthus-Typs im allgemeinen stärker wirksam sind als Di- und Tri-Glykoside, doch ist der Unterschied hier besonders gross.

¹⁾ W. A. Jacobs, A. Hoffmann, J. Biol. Chem. **69**, 153 (1926); A. Stoll, J. Renz, Enzymol. **7**, 362 (1939).

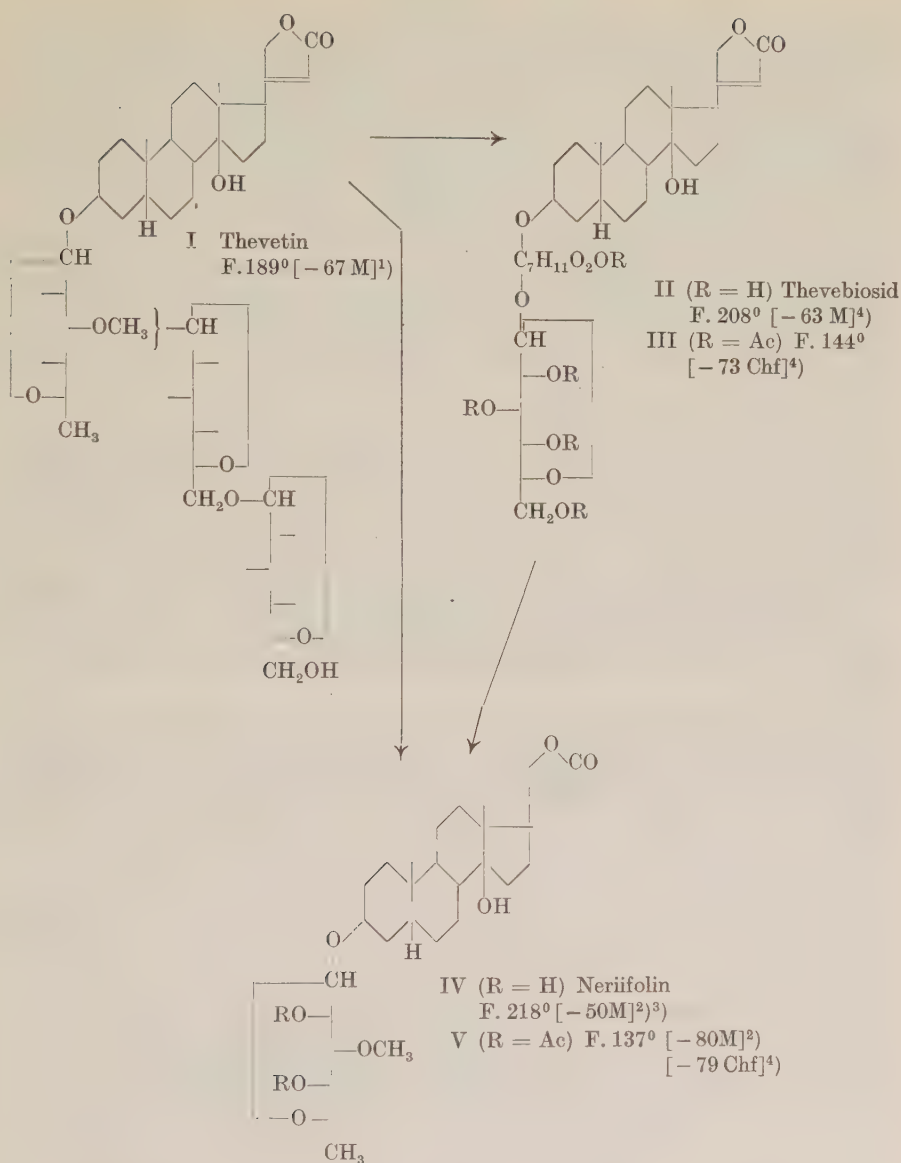
²⁾ Der Name Neriifolin wurde bereits von N. Ghatak, G. P. Pendse, Bull. Acad. Sc. United Provinces Agra Oudh Allahabad **2**, 259 (1933); C. **1933** II, 2544, für ein amorphes Produkt verwendet.

³⁾ M. Frèrejacque und V. Hasenratz, C.r. **222**, 815 (1946).

⁴⁾ Wir möchten Herrn Dr. Chen auch hier bestens danken; er wird seine Ergebnisse noch gesondert publizieren.

⁵⁾ K. K. Chen, A. L. Chen, J. Pharmacol. **51**, 23 (1934).

⁶⁾ Wegen der relativ hohen Fehlergrenze ist der scheinbar gefundene Unterschied unwesentlich. Eine gleichzeitig von Herrn Dr. Chen ausgeführte neue Bestimmung an 5 Katzen gab für Thevetin (I) den Wert $1,003 \pm 0,0843$ mg/kg.



Ac = CH₃CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an:
M = Methanol; Chf = Chloroform.

¹⁾ K. K. Chen, A. L. Chen, J. Biol. Chem. **105**, 231 (1934).

²⁾ M. Frèrejacque, C. r. **221**, 645 (1945).

³⁾ M. Frèrejacque, C. r. **225**, 695 (1947).

⁴⁾ Vgl. Exp. Teil dieser Arbeit.

Die Verwendung von Strophanthobiase für die präparative Gewinnung grösserer Mengen Neriifolin bedingt relativ viel Aufwand. Wir fanden jedoch, dass die Thevetia-Samen selbst reich an Enzymen sind, die die hydrolytische Abspaltung der 2 Glucosereste glatt zu bewerkstelligen vermögen. Wenn man das entfettete Samenpulver einige Tage mit Wasser weicht, so wird in sehr guter Ausbeute ein gut chloroformlösliches Glykosidgemisch erhalten, aus dem sich leicht Neriifolin isolieren lässt. Wir glauben, dass *Frèrejacque* sein Material auf demselben Weg erhalten hat. Dementsprechend enthielten die Mutterlaugen des so gewonnenen Neriifolins auch noch ein zweites Glykosid, das dem Neriifolin-monoacetat *Frèrejacque*'s entsprechen dürfte. Durch Verseifung liess es sich in IV und durch Acetylierung in V überführen.

Das hydrolysierende Enzym lässt sich aus den Samen auch mit Wasser herauslösen und mit Alkohol ausfällen. Ein so gewonnenes rohes Präparat — wir nennen es „Thevetinase“ — vermag Thevetin leicht in Neriifolin und Glucose zu spalten. Für die präparative Gewinnung des Neriifolins ist jedoch der obige Weg einfacher.

Das so leicht erhältliche Neriifolin zeigte im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei $217\text{ m}\mu$ und $\log \varepsilon = \text{ca. } 4,1$, wie sie für α, β -ungesättigte Lactone vom Digitalistyp charakteristisch ist¹⁾.

Neriifolin ist hydrolytisch schwer spaltbar. In einem Vorversuch gelang es auch nach der Methode von *Mannich* und *Siewert*²⁾ bisher nicht, das unversehrte Genin zu erhalten. Ein grosser Teil Neriifolin blieb unverändert; ein weiterer wurde offenbar in eine Anhydroverbindung übergeführt, ohne dass Abspaltung von Zucker eingetreten wäre. Durch Chromatographie liess sich jedoch eine kleine Menge eines gut kryst. Stoffes isolieren, der den gleichen Schmelzpunkt wie β -Anhydro-digitoxigenin³⁾ zeigte. Zur weiteren Charakterisierung wurde das Acetat bereitet; auch dieses erwies sich nach Schmelzpunkt, Drehung, Analyse und Mischprobe als identisch mit β -Anhydro-digitoxigeninacetat³⁾⁴⁾. Dies Resultat scheint uns dafür zu sprechen, dass dem Thevetin als Aglykon Digitoxigenin selbst und nicht ein Stereoisomeres desselben zugrunde liegt. Es wird versucht, dies noch auf einem anderen Wege zu bestätigen.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Polarimetrie wurden 1 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

¹⁾ *W. D. Paist, E. R. Blout, F. C. Uhle, R. C. Elderfield, J. Org. Chem.* **6**, 273 (1941).

²⁾ *C. Mannich, G. Siewert, B.* **75**, 737 (1942).

³⁾ *S. Smith, Soc.* **1935**, 1050.

⁴⁾ *W. Hunziker, T. Reichstein, Helv.* **28**, 1472 (1945).

Isolierung des Thevetins (I) aus *Thevetia neriifolia*.

475 g von Schale und Samenhaut befreite Kerne indischer Provenienz wurden grob zerkleinert und mit Äther bei 20° perkoliert, dann zur völligen Entfettung fein gemahlen und nochmals der Perkolation mit Äther unterworfen. Das verbleibende Pulver (185 g) wurde mit 860 cm³ Methanol zum Sieden erhitzt, abgekühlt, abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Diese Operation wurde noch dreimal wiederholt, worauf das Kernpulver nicht mehr bitter schmeckte und verworfen wurde.

Eindampfen der vereinigten Methanolauszüge¹⁾ im Vakuum gab ca. 65 g gelben Schaum. Er wurde in 150 cm³ Wasser gelöst und 7 mal mit je 300 cm³ Chloroform-Alkohol (2:1)²⁾ und, nach Einengen der wässerigen Phase auf 50 cm³, noch dreimal mit je 120 cm³ des gleichen Gemisches ausgeschüttelt. Die der Reihe nach mit wenig Wasser, 2-n. Soda-lösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge hinterliessen nach Eindampfen ca. 40 g gelben Schaum. Eindampfen der wässerigen Phase gab einen braunen, süss schmeckenden Honig, der verworfen wurde.

Zur weitem Vorreinigung löste man den Chloroform-Alkohol-Extrakt in 120 cm³ Wasser und schüttelte einmal mit 250 cm³ Äther aus, wobei nur 90 mg öliges Material extrahiert wurden; dann wurde dreimal mit je 250 cm³ Chloroform und schliesslich noch dreimal mit Chloroform-Alkohol (9:1) extrahiert. Die Chloroform-Extrakte hinterliessen nach Waschen mit wenig Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen 2,56 g bräunlichen Schaum, während die Chloroform-Alkohol-(9:1)-Auszüge nur 380 mg Rückstand lieferten. Die wässerige Phase und das erste Waschwasser wurden zusammen auf ca. 75 cm³ eingengt, worauf sich das Thevetin langsam in feinen Kryställchen abschied. Nach Stehen über Nacht wurde der Krystallbrei abgenutscht und gut mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt (17,3 g) wurde in Methanol gelöst, filtriert, zum Schaum eingetrocknet und aus 85-proz. Isopropanol krystallisiert. Man erhielt insgesamt 14,6 g Thevetin vom Smp. 180—183°.

Zur Verseifung der wässerigen Mutterlauge (100 cm³) löste man darin 2 g KHCO₃ auf, gab 500 cm³ Methanol hinzu und liess 10 Tage bei 20° stehen. Dann wurde die Lösung im Vakuum vom Methanol befreit und auf 50 cm³ eingengt, worauf nochmals eine Portion Thevetin auskrystallisierte. Sie schmolz nach Umkrystallisieren aus 85-proz. Isopropanol bei 187—189° und wog 3,7 g.

Zur Analyse wurde eine Probe in wenig Methanol gelöst, mit Wasser versetzt und die filtrierte Lösung im Vakuum vom Methanol befreit. Das Thevetin krystallisierte in feinen Krystallen vom Smp. 189—192° (Zers.), die über CaCl₂ ohne Vakuum getrocknet wurden. $[\alpha]_D^{16} = -66,9^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,7485 in Methanol).

17,433 mg Subst. zu 0,99705 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{16} = -1,17^\circ \pm 0,02^\circ$

3,715 mg Subst. 4 Stunden bei 100° (0,01 mm) getrocknet verloren 0,247 mg

3,468 mg Subst. (Schweinchen) gaben 7,46 mg CO₂ und 2,40 mg H₂O (F. W.)

C₄₂H₆₆O₁₈, 3,5 H₂O (922,01) Ber. H₂O 6,85 Gef. H₂O 6,65%

C₄₂H₆₆O₁₈ (858,95) Ber. C 58,73 H 7,74%

Gef. „ 58,70 „ 7,74%

Das Präparat zeigte die von *Chen*³⁾ angegebenen Löslichkeiten, gab eine rote Legal-Reaktion (in Pyridin) und mit konz. H₂SO₄ eine kanariengelbe Färbung, die über Orange (20 Min.), Rosa (40 Min.) und Weinrot (1 Std.) in Violett überging. Die toxische Grenzdosis für die Katze ist im theoretischen Teil angegeben.

Das brasilianische Material gab ein ganz ähnliches Resultat.

¹⁾ Auf eine Fällung mit Pb(OH)₂ konnte wegen der geringen Menge fällbarer Ballaststoffe, wie im theoretischen Teil erwähnt, verzichtet werden.

²⁾ Verhältnis der Volumteile.

³⁾ K. K. Chen, A. Ling Chen, J. Biol. Chem. **105**, 231 (1934).

Enzymatische Spaltung des Thevetins mit Strophanthobiase.

3,0 g Thevetin wurden in 100 cm³ Methanol gelöst, mit 750 cm³ dest. Wasser versetzt und das Methanol im Vakuum völlig entfernt. Zu der klaren Lösung gab man 6 g frisch bereitetes Strophanthobiase-Präparat¹⁾ und 7,5 cm³ Toluol. Nach öfterem Durchschütteln wurde 4 Tage bei 37° stehen gelassen. Die bräunliche, trübe Lösung wurde hierauf auf 0° abgekühlt und in 3 l 95-proz. Alkohol von -30° eingegossen. Der flockige Niederschlag wurde kalt abzentrifugiert, mit kaltem Alkohol gewaschen und sofort im Vakuum getrocknet, worauf er für eine erneute Spaltung wieder verwendet werden konnte.

Die vom Enzym befreite, wässrig-alkoholische Lösung wurde im Vakuum bei 40° Badtemperatur auf 50 cm³ eingengt, wobei sich Krystalle (A) abschieden, die abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet wurden. Sie wogen 1,2 g und schmolzen bei 140–190°. Die wässrigen Mutterlaugen und Waschwässer wurden sechsmal mit je 180 cm³ Chloroform-Alkohol (9:1) ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser und Sodalösung gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 950 mg Rückstand (B). Die wässrige Phase wurde anschliessend noch dreimal mit je 150 cm³ Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt. Diese Auszüge gaben noch 200 mg Rückstand, aus dem sich durch Umkrystallisieren aus 85-proz. Isopropanol noch wenig Thevetin isolieren liess.

Zur Trennung wurden die 1,2 g Rohkrystalle (A) in Chloroform-Benzol gelöst und an 30 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Die mit reinem Chloroform und mit Chloroform-Methanol (99:1) eluierbaren Anteile (650 mg) gaben aus Methanol-Wasser 605 mg farblose Krystalle (Neriifolin) vom Smp. 218–225°.

Die mit Chloroform-Methanol (2:1) und (1:2) eluierbaren Anteile (300 mg) stellten das rohe Thevebiosid dar.

Teil B wurde analog chromatographiert und gab noch 105 mg Neriifolin sowie 600 mg rohes Thevebiosid.

Neriifolin (IV) aus obiger Spaltung.

Das Produkt krystallisierte aus Methanol-Wasser in farblosen, rhombisch begrenzten Plättchen vom Smp. 218–225°; $[\alpha]_D^{23} = -50,20 \pm 2^\circ$ ($c = 1,2565$ in Methanol).

12,573 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = -0,620 \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 100° getrocknet (Schweinchen).

3,580 mg Subst. gaben 8,82 mg CO₂ und 2,81 mg H₂O (F. W.)

4,691 mg Subst. gaben 2,113 mg AgJ (Zeisel) (F. W.)

C₃₀H₄₆O₈ (534,66) Ber. C 67,39 H 8,67 —OCH₃ 5,80%

Gef. „ 67,23 „ 8,78 „ 5,95%

Das Produkt gab eine rote Legal-Reaktion und zeigte mit konz. H₂SO₄ fast die gleiche Färbung wie Thevetin. Das Ultraviolett-Absorptionsspektrum in Alkohol²⁾ zeigte ein Maximum bei ca. 217 mμ und log ε = 4,1. Die toxische Grenzdosis für die Katze ist im theoretischen Teil wiedergegeben. Frèrejacque (loc. cit.) fand für Neriifolin: Smp. gegen 208°; $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ (Methanol); -60° (Chloroform); -77° (Pyridin).

Thevebiosid (II) aus obiger Spaltung.

Die genannten Fraktionen gaben nach längerem Stehen in wenig Wasser bei 0° gallertartige Abscheidungen. Zweimaliges Umkrystallisieren in derselben Weise gab etwas besser ausgebildete Krystalle. Smp. 208–210°; $[\alpha]_D^{17} = -62,90 \pm 2^\circ$ ($c = 1,8294$ in Methanol).

18,240 mg Subst. zu 0,99705 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -1,150 \pm 0,02^\circ$.

¹⁾ Aus Samen von Strophanthus kombé bereitet, vgl. J. Schmutz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 22, 359 (1947).

²⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Mohler für diese Messung.

Zur Analyse diente die über CaCl_2 bei 20° ohne Vakuum getrocknete Substanz. 3,840 mg Subst. 6 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet (Schweinchen) verloren 0,109 mg (ETH.)

3,731 mg Subst. (trocken) gaben 8,302 mg CO_2 und 2,645 mg H_2O (ETH.)

4,556 mg Subst. (trocken) gaben 1,301 mg AgJ (Zeisel) (F. W.)

$\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{O}_{13}$, 2 H_2O (732,83) Ber. H_2O 2,5 Gef. H_2O 2,8%

$\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{O}_{13}$, H_2O (714,82) Ber. C 60,49 H 8,18 $-\text{OCH}_3$ 4,34%

Gef. „ 60,73 „ 7,93 „ 3,77%

Das Glykosid scheint demnach 1 Mol Krystallwasser sehr fest zu halten¹⁾. Die toxische Grenzdosis für die Katze ist im theoretischen Teil wiedergegeben. Die Farb-reaktion mit konz. H_2SO_4 ist gleich wie beim Thevetin. Die wässrige Lösung des Glykosids schmeckt stark bitter.

Neriifolin (IV) aus Thevebiosid (II).

780 mg Thevebiosid wurden in 150 cm^3 Wasser gelöst, 2 cm^3 Toluol und 1,5 g Strophanthobiase zugegeben und die trübe Mischung 4 Tage bei 37° stehen gelassen. Dann wurde das Enzym mit 750 cm^3 Alkohol gefällt, durch gelindes Erwärmen koaguliert und abfiltriert. Nach Einengen im Vakuum auf 30 cm^3 schüttelte man das Filtrat fünfmal mit je 100 cm^3 Chloroform-Alkohol(9:1) und dreimal mit Chloroform-Alkohol (2:1) aus.

Die Chloroform-Alkohol(9:1)-Extrakte hinterliessen beim Eindampfen 470 mg amorphen Rückstand, der aus verd. Methanol nach Impfen mit Neriifolin teilweise krystallisierte. Durch Umlösen aus verd. Methanol erhielt man 170 mg glänzende rhombische Plättchen, die bei $209-229^\circ$ schmolzen und mit Neriifolin keine Depression zeigten.

Aus der Mutterlauge und den Chloroform-Alkohol(2:1)-Extrakten (zusammen 460 mg) konnten durch Chromatographie an 13,5 g alkalifreiem Al_2O_3 weitere 30 mg Neriifolin vom Smp. $205-215^\circ$, sowie ca. 300 mg rohes, unverändertes Ausgangsmaterial gewonnen werden.

Neriifolin-diacetat (V) aus Neriifolin (IV).

70 mg Neriifolin wurden in 1,5 cm^3 Pyridin gelöst, mit 1,2 cm^3 Essigsäure-anhydrid versetzt, zwei Tage bei 20° stehen gelassen und anschliessend 1 Std. auf 45° erwärmt. Übliche Aufarbeitung gab 100 mg farblosen Sirup, der aus Äther-Petroläther in feinen Nadelchen krystallisierte (Rohausbeute 80 mg), Smp. $132-138^\circ$. Aus verd. Methanol umkrystallisiert, schmolz das Produkt bei $136-138^\circ$; $[\alpha]_D^{16} = -78,80 \pm 2^\circ$ ($c = 1,7762$ in Chloroform).

17,710 mg Subst. zu 0,99705 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -1,40^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 100° getrocknet.

3,789 mg Subst. gaben 9,18 mg CO_2 und 2,82 mg H_2O (F. W.)

4,638 mg Subst. gaben 1,793 mg AgJ (Zeisel) (F. W.)

$\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_{10}$ (618,74) Ber. C 65,99 H 8,15 $-\text{OCH}_3$ 5,02%

Gef. „ 66,12 „ 8,33 „ 5,11%

Frèrejacque²⁾ fand für Diacetyl-neriifolin Smp. 134° ; $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ (Methanol).

Thevebiosid-penta-acetat (III) aus Thevebiosid (II).

70 mg Thevebiosid wurden genau gleich acetyliert wie Neriifolin (s. o.). Übliche Aufarbeitung gab 105 mg Schaum, der nicht krystallisierte, weshalb an 2,5 g alkali-freiem Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Benzol, Benzol-Chloroform-Gemischen und Chloroform eluierten Anteile krystallisierten aus 80-proz. Methanol in der Wärme in

¹⁾ Es ist auch möglich, dass diesem schwer zu reinigenden Glykosid noch etwas unverändertes Thevetin beigemischt war, wodurch sich der zu tiefe C-Wert erklären würde.

²⁾ Loc. cit.

feinen Nadeln vom Smp. 135–146° und erwiesen sich nach Krystallform, Smp. und Mischproben als einheitlich. Sie wurden daher vereinigt und aus 80-proz. Methanol umkrystallisiert; Smp. 144–148°; $[\alpha]_D^{18} = -73,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,3981$ in Chloroform).

13,940 mg Subst. zu 0,99705 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -1,02^\circ \pm 0,02^\circ$

3,784 mg Subst. 1 Stunde bei 110° getrocknet verloren 0,040 mg (ETH.)

3,744 mg Subst. (Schweinchen) gaben 8,346 mg CO₂ und 2,506 mg H₂O (ETH.)

2,942 mg Subst. gaben 0,776 mg AgJ (*Zeisel*) (*F. W.*)

C₄₆H₆₆O₁₈, $\frac{1}{2}$ H₂O (916,00) Ber. H₂O 0,98 Gef. H₂O 1,06%

C₄₆H₆₆O₁₈ (906,99) Ber. C 60,91 H 7,34 —OCH₃ 3,42%

Gef. „ 60,83 „ 7,49 „ 3,49%

Isolierung von Neriifolin und Monoacetyl-neriifolin aus den Samen nach Weichen mit Wasser.

50 g entfettetes Kernpulver wurden mit 400 cm³ Wasser und 3 cm³ Toluol versetzt, das breiige Gemisch auf der Schüttelmaschine gut durchgeschüttelt und 4 Tage bei 37° stehen gelassen. Man versetzte dann die dunkel gefärbte Mischung mit 400 cm³ Alkohol und filtrierte das schleimige Kernmaterial über einer Schicht Kieselgur („Hyflo-Super-Cel“) auf der Nutsche ab. Der Filtrerrückstand wurde noch zweimal mit je 400 cm³ 50-proz. Alkohol längere Zeit bei Zimmertemperatur geschüttelt, abgenutscht und mehrmals mit 50-proz. Alkohol gewaschen, worauf er nicht mehr bitter schmeckte und verworfen wurde. Das schwach lackmussaure, dunkle Filtrat dampfte man im Vakuum bei 40° Badtemperatur bis auf ca. 100 cm³ ein, versetzte mit 400 cm³ Alkohol und filtrierte den ausfallenden flockigen Niederschlag¹⁾ über einer Schicht Kieselgur ab. Dann wurde das klare, noch braun gefärbte Filtrat im Vakuum auf 50 cm³ eingeeengt und 6 mal mit je 150 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge hinterliessen ca. 6 g schaumigen Rückstand. Schliesslich wurde die wässrige Phase noch dreimal mit 150 cm³ Chloroform-Alkohol (9:1) und dreimal mit 150 cm³ Chloroform-Alkohol (2:1) extrahiert, wobei im ersten Falle 130 mg, im zweiten 150 mg amorphes Material erhalten wurden.

Der Rückstand aus dem Chloroformextrakt krystallisierte aus 50-proz. Methanol nach Animpfen mit Neriifolin und gab 4,5 g Krystalle vom Smp. 200–230°. Durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Chloroform erhielt man 2,75 g in Chloroform schwer lösliche Nadeln vom Smp. 212–216°, die aus sehr verd. Methanol in farblosen, rhombischen Plättchen vom Smp. 208–215° krystallisierten. Mischprobe mit Neriifolin aus Thevetin gab keine Depression. Ausbeute 2,25 g (50% der Rohkrystalle).

Aus den Chloroform-Mutterlaugen wurden durch wiederholtes Umkrystallisieren aus verd. Alkohol 670 mg Nadeln gewonnen, die gegen 240° schmolzen. $[\alpha]_D^{17} = -72,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1855$ in Chloroform).

11,820 mg Subst. zu 0,99705 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,86^\circ \pm 0,02^\circ$

Aus verd. Methanol umkrystallisiert schmolz das Produkt bei 148–151°.

3,636 mg Subst. 5 Stunden bei 100° getrocknet (Schweinchen) verloren 0,092 mg (*F. W.*)

3,544 mg Subst. gaben 8,62 mg CO₂ und 2,71 mg H₂O (*F. W.*)

C₃₂H₄₈O₉, 1 H₂O (594,72) Ber. H₂O 3,04 Gef. H₂O 2,53%

C₃₂H₄₈O₉ (576,70) Ber. C 66,64 H 8,39%

Gef. „ 66,38 „ 8,56%

Frèrejacque (l. c.) fand für Monoacetyl-neriifolin Smp. 204–208°; $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ$ (Methanol); -85° (Chloroform); -101° (Pyridin).

Aus den vereinigten Mutterlaugen von Neriifolin und Neriifolin-monoacetat (1,6 g) konnten durch Acetylierung in Pyridin noch 1,2 g Neriifolin-diacetat (V) vom Smp. 136–138° (Nadeln aus Äther) gewonnen werden.

¹⁾ In diesem Niederschlag ist auch das glykosidspaltende Enzym enthalten.

Neriifolin-diacetat (V) aus Monoacetyl-neriifolin.

30 mg Acetyl-neriifolin in 0,8 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,6 cm³ Acetanhydrid versetzt und 2 Tage bei 20° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 32 mg Sirup, der aus Äther in Nadeln vom Smp. 132—138° krystallisierte. Die Mischprobe mit Neriifolin-diacetat schmolz bei 133—138°.

Verseifung von Monoacetyl-neriifolin zu Neriifolin (IV).

100 mg Acetyl-neriifolin wurden in 12 cm³ Methanol gelöst, mit 3 cm³ einer kalt bereiteten 2-proz. wässrigen KHCO₃-Lösung versetzt und die klare Mischung 14 Tage bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum auf 3 cm³ eingengt und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge lieferten 100 mg Schaum, der aus 80-proz. Methanol nach Impfen mit Neriifolin 30 mg derbe Krystalle vom Smp. 208—215° gab. Die Mutterlauge enthielt noch unverseiftes Monoacetat.

Isolierung der rohen Thevetinase.

250 g mit Äther entfettetes Samenpulver wurden in 1,5 l dest. Wasser nach Zusatz von 12 cm³ Toluol 4 Tage bei Zimmertemperatur unter öfterem Umschütteln stehen gelassen. Hierauf rührte man etwas Kieselgur („Hyflo-Super-Cel“) in die dunkel gewordene Suspension und filtrierte durch eine mit „Hyflo“ gedichtete Nutsche ab; das wässrige Filtrat, welches sich ständig dunkler färbte, wurde auf 0° abgekühlt und mit 7,5 l 95-proz. Alkohol von -10° versetzt. Es fiel ein flockiger, grauer Niederschlag aus, der sich nach zweistündigem Stehen bei -10° von der überstehenden Lösung zunächst durch Abhebern, dann durch Zentrifugieren abtrennen liess. Die grauen Sedimente wurden mehrmals mit 75-proz., 95-proz. und abs. Alkohol gut ausgewaschen und dann im Vakuum völlig vom Alkohol befreit. Man erhielt so 5,0 g Enzympräparat in Form eines grauen Pulvers. Aus den wässrig-alkoholischen Filtraten liessen sich wie oben Neriifolin und Neriifolin-monoacetat erhalten.

Enzymatische Spaltung von Thevetin mit Thevetinase.

100 mg Thevetin wurden in 10 cm³ Methanol gelöst, dann 25 cm³ Wasser zugefügt und die klare Lösung im Vakuum vom Methanol vollständig befreit. Nun gab man 200 mg Thevetinase und 0,3 cm³ Toluol zu und liess 4 Tage bei 37° stehen, wobei sich feine, glänzende Nadeln abschieden.

Durch Zugabe von 200 cm³ Alkohol wurden die ausgefallenen Nadeln wieder in Lösung gebracht und das Enzym ausgeflockt. Man filtrierte über eine Schicht Kieselgur vom Enzym ab, entfernte den Alkohol im Vakuum und schüttelte die wässrige Lösung mit Chloroform aus. Man erhielt 60 mg Extrakt, der aus wässrigem Methanol in Nadeln vom Smp. 200—212° krystallisierte. Nach einmaligem Umkrystallisieren schmolz das Präparat bei 208—215° und erwies sich als identisch mit Neriifolin. Ausbeute 51 mg = 82%.

Spaltung von Neriifolin (IV) nach Mannich.

1,00 g Neriifolin wurden in 30 cm³ Aceton gelöst, mit 0,3 cm³ konz. HCl versetzt und 3 Wochen bei 20° stehen gelassen. Die gelb gefärbte Lösung wurde nach Zusatz von 30 cm³ Wasser im Vakuum vom Aceton völlig befreit, dann mit 30 cm³ Methanol versetzt und 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum auf 10 cm³ eingengt und fünfmal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Einengen feine Nadelchen. Durch Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser erhielt man 198 mg Ausgangsmaterial als rhombische Plättchen vom Smp. 215—225°.

Die Mutterlauge (700 mg) wurden an 21 g Al₂O₃ chromatographiert. Benzol-Chloroform (7:3) und Benzol-Chloroform(3:2) eluierten 39 mg einer Substanz C, die aus Aceton-Äther 20 mg farblose Nadeln vom Smp. 186—192° lieferte. Legal-Test (in Pyridin) und Tetranitromethan-Probe fielen positiv aus. Mit konz. H₂SO₄ gab das Produkt eine gelbe Färbung, die über Orange (30 Min.), Hellbraun (1 Std.) und Graubraun in ein schmutziges Grün (3 Std.) umschlug. $[\alpha]_D^{17} = -22,9^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,56897$ in Chloroform).

5,673 mg Subst. zu 0,99705 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,13^\circ \pm 0,03^\circ$

β -Anhydro-digitoxigenin schmilzt nach *Smith* (l. c.) bei 202° und zeigt $[\alpha]_D^{20} = -13,3^{\circ}$ (in Methanol).

Mit Benzol-Chloroform (1:1) und reinem Chloroform wurden 398 mg eines schlecht krystallisierenden Stoffes B erhalten, der mit konz. H_2SO_4 die gleiche Färbung zeigte wie Neriifolin, jedoch eine positive Tetranitromethan-Probe gab. Gallertige Krystalle aus 80-proz. Methanol vom Smp. $120-125^{\circ}$, ohne Vakuum über $CaCl_2$ getrocknet.

3,810 mg Subst. 3 Stunden bei 110° getrocknet (Schweinchen) verloren 0,100 mg (ETH.)
3,710 mg Subst. gaben 9,464 mg CO_2 und 2,900 mg H_2O (ETH.)

$C_{30}H_{44}O_7$, 1 H_2O (534,66)	Ber. H_2O 3,4	Gef. H_2O 2,6%
$C_{30}H_{44}O_7$ (516,65)	Ber. C 69,74	H 8,58%
	Gef. „ 69,62	„ 8,75%

Es dürfte sich somit um Anhydro-neriifolin handeln.

Die mit Chloroform-Methanol eluierten Fraktionen gaben schliesslich noch 207 mg Material, welches aus verd. Methanol leicht krystallisierte und unverändertes Neriifolin darstellte.

β -Anhydro-digitoxigenin-acetat aus Substanz C.

15 mg Substanz C vom Smp. $186-192^{\circ}$ wurden in 0,6 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,5 cm³ Acetanhydrid versetzt und 40 Std. bei 20° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 19 mg Sirup; aus Aceton-Äther feine Nadelchen vom Smp. $175-180^{\circ}$; durch zweimaliges Umkrystallisieren aus verd. Methanol erhielt man 5 mg glänzende Nadeln vom Smp. $181-183^{\circ}$; $[\alpha]_D^{19} = -14,0^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,50048$ in Chloroform).

4,990 mg Subst. zu 0,99705 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,07^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$.

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,015 mg Subst. gaben 8,31 mg CO_2 und 2,28 mg H_2O (F. W.)

$C_{25}H_{34}O_4$ (398,52)	Ber. C 75,34	H 8,60%
	Gef. „ 75,22	„ 8,46%

Authentisches β -Anhydro-digitoxigenin-acetat¹⁾ schmolz bei $182-184^{\circ}$, die Mischprobe bei $181-184^{\circ}$. Nach Literatur¹⁾ zeigt es die spez. Drehung $[\alpha]_D^{15} = -11,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (in Chloroform).

Isolierung der Thevetose.

2,0 g Neriifolin wurden mit 60 cm³ eines Gemisches von 3,5 Teilen Eisessig, 5,5 Teilen Wasser und 1,0 Teil konz. HCl eine Stunde auf 100° erhitzt²⁾. Das Glykosid ging zuerst in Lösung, dann trat Gelbfärbung und Abscheidung öligler Tropfen ein. Nach Erkalten wurde im Vakuum auf 40 cm³ eingengt, mit 20 cm³ Wasser versetzt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser, verd. Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Chloroformlösung hinterliess beim Eindampfen 1,4 g amorphes Material.

Die wässrige Phase und das erste Waschwasser wurden mit reinem Ag_2CO_3 neutralisiert und durch ein mit Ag_2CO_3 gedichtetes Filter genutscht. Das klare Filtrat wurde bei 0° kurz mit H_2S behandelt und sofort durch ein mit ausgekochter Tierkohle gedichtetes Filter genutscht. Das farblose Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand nochmals mit wenig Wasser verflüssigt und erneut im Vakuum vollständig eingedampft. Der fast farblose Rückstand wurde mit wenig abs. Alkohol verflüssigt und mit viel Aceton versetzt, wobei eine gallertige Fällung entstand. Es wurde filtriert, mit Aceton nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in reinem Aceton aufgenommen und die erneut filtrierte Lösung im Vakuum eingedampft. Der fast farblose Rückstand (610 mg) wurde mit einer Spur Aceton verflüssigt und gab nach zwei Tagen Krystallkeime. Nach Zusatz von mehr Aceton und etwas Äther krystallisierte

¹⁾ *F. Hunziker, T. Reichstein, Helv. 28, 1472 (1945).*

²⁾ *H. Kiliani, B. 63, 2866 (1930).*

die ganze Menge. Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab farblose, zu Drusen vereinigte Nadeln vom Smp. 128–130°; $[\alpha]_D^{19} = -66,0^\circ \pm 2^\circ$ (nach 13 Minuten) bzw. $-36,9^\circ \pm 2^\circ$ (nach 6 Std. sowie ebenso nach 24 Std.; $c = 1,4622$ in Wasser¹).

36,720 mg Subst. zu 2,5112 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,54^\circ \pm 0,02^\circ$ (nach 24 Std.).

Zur Analyse wurde 2 Tage im Hochvakuum über P₂O₅ bei 20° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,722 mg Subst. gaben 6,416 mg CO₂ und 2,668 mg H₂O (O.A.B.)

4,978 mg Subst. verbr. 8,438 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (O.A.B.)

C₇H₁₄O₅ (178,18) Ber. C 47,18 H 7,92 —OCH₃ 17,41%

Gef. „ 47,04 „ 8,02 „ 17,54%

Frèrejacque und *Hasenfratz*²) fanden für Thevetose Smp. ca. 127°; $[\alpha]_D = -84,9^\circ$ (nach 9 Minuten) und $-33,2^\circ$ (Endwert nach 24 Std., in Wasser).

Die Mikroanalysen wurden teils im Mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule Zürich (ETH.), teils bei Herrn *F. Weiser*, Basel (*F. W.*), teils in der Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel (O.A.B.) ausgeführt.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Aus den Samen von *Thevetia neriifolia* Juss. wurde das von *Chen* beschriebene Thevetin in 3,6-proz. Ausbeute isoliert. Nach Verseifung der Mutterlaugen liessen sich weitere 0,9% Thevetin krystallisieren.

2. Thevetin wird von Strophanthobiase in Neriifolin und 2 Mol D-Glucose gespalten; bei Anwendung von wenig Enzym lässt sich Thevebiosid erhalten, das noch 1 Mol Glucose gebunden enthält und bei nochmaliger Behandlung mit Strophanthobiase in Neriifolin und D-Glucose zerfällt.

3. Ein hydrolytisch stark wirksames Enzym ist auch in den *Thevetia*-Samen enthalten. Wird das entfettete Samenpulver daher mit Wasser geweicht, so lassen sich anschliessend in sehr guter Ausbeute die zwei von *Frèrejacque* beschriebenen Glykoside Neriifolin und Acetyl-neriifolin erhalten.

4. Neriifolin ist an der Katze etwa 5-mal toxischer als Thevetin.

5. Auch bei der Behandlung mit HCl in Aceton nach *Mannich* und *Siewert* liess sich aus Neriifolin das Aglykon nicht in unversehrter Form erhalten; hingegen konnte eine kleine Menge eines Stoffes isoliert werden, der sich als identisch mit β -Anhydro-digitoxigenin erwies. Dem Neriifolin und Thevetin dürfte daher Digitoxigenin als Aglykon zugrunde liegen.

¹) Danach dürfte es sich bei den Krystallen um die α -Form handeln.

²) *M. Frèrejacque, V. Hasenfratz, C. r.* **222**, 815 (1946).

Curriculum vitae.

Am 18. März 1923 wurde ich, *Johannes Helfenberger*, als Sohn des Johannes Helfenberger, Telephonbeamter, von Pratteln und seiner Gattin Anna, geb. Bracher, in Liestal geboren.

Nach dem Besuch der Primarschule in Luzern und Basel durchlief ich das Basler Realgymnasium und erwarb im Frühjahr 1942 das Reifezeugnis vom Typ B.

Im Sommersemester 1942 immatrikulierte ich mich an der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann das Chemiestudium in der Anstalt für anorganische Chemie unter Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer. Nach Absolvierung der Praktika in den Nebenfächern Physik, Physikalische Chemie und Zoologie und nach bestandenem Vorexamen in anorganischer und analytischer Chemie trat ich im Herbst 1945 in die Anstalt für organische Chemie über, wo ich Ende 1946 mit dem Vorexamen in organischer Chemie abschloss.

Die Nebenfachexamina bestand ich in Physikalischer Chemie bei Herrn Prof. Dr. W. Kuhn im Mai 1945, in Zoologie bei Herrn Prof. Dr. A. Portmann im September 1945 und in Physik bei Herrn Prof. Dr. P. Huber im Oktober 1948.

Vom Februar 1947 an arbeitete ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein an der hier vorgelegten Dissertation, welche im September 1948 zum Abschluss kam. Gegenwärtig bin ich bei Herrn Prof. Reichstein mit weiteren Untersuchungen auf einem ähnlichen Gebiet beschäftigt.

Es gereicht mir zu grosser Freude, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. T. Reichstein, für sein mir stets erwiesenes Wohlwollen und für seine wertvollen Anregungen und Ratschläge auch hier den besten Dank auszusprechen.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten:

P. Buchner, B. Dukor, H. Erlenmeyer, J. Gantner, C. Grob, E. Handschin, H. Hediger, P. Huber, W. Kuhn, E. Miescher, H. Mohler, A. Portmann, E. Probst, T. Reichstein, P. Ruggli †, E. Schlittler, G. Senn †, W. Vischer, M. Wehrli † und R. Wizinger.

Allen diesen Herren sei für ihre Bemühungen bestens gedankt.



January 1900

The first of the year was a very quiet one, with only a few small storms. The weather was generally clear and bright, with a few light winds.

The second of the year was a very quiet one, with only a few small storms. The weather was generally clear and bright, with a few light winds.

The third of the year was a very quiet one, with only a few small storms. The weather was generally clear and bright, with a few light winds.

The fourth of the year was a very quiet one, with only a few small storms. The weather was generally clear and bright, with a few light winds.

The fifth of the year was a very quiet one, with only a few small storms. The weather was generally clear and bright, with a few light winds.

The sixth of the year was a very quiet one, with only a few small storms. The weather was generally clear and bright, with a few light winds.

The seventh of the year was a very quiet one, with only a few small storms. The weather was generally clear and bright, with a few light winds.

The eighth of the year was a very quiet one, with only a few small storms. The weather was generally clear and bright, with a few light winds.

The ninth of the year was a very quiet one, with only a few small storms. The weather was generally clear and bright, with a few light winds.

The tenth of the year was a very quiet one, with only a few small storms. The weather was generally clear and bright, with a few light winds.

The eleventh of the year was a very quiet one, with only a few small storms. The weather was generally clear and bright, with a few light winds.

The twelfth of the year was a very quiet one, with only a few small storms. The weather was generally clear and bright, with a few light winds.

